

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 308 339
A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 88402337.5

(51) Int. Cl.⁴: **C 07 D 209/42**
C 07 K 5/06

(22) Date de dépôt: 16.09.88

(30) Priorité: 17.09.87 FR 8712900

(43) Date de publication de la demande:
22.03.89 Bulletin 89/12

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: **ADIR ET COMPAGNIE**
22, rue Garnier
F-92201 Neuilly sur Seine (FR)

(72) Inventeur: **Vincent, Michel**
8 allée du Prunier Hardy
F-92220 Bagneux (FR)

Baliarda, Jean
25 avenue Jeanne d'Arc
F-92160 Anthony (FR)

Marchand, Bernard
71 rue Laveau
F-45430 Checy (FR)

Remond, Georges
9 avenue des Etats-Unis
F-78000 Versailles (FR)

(54) Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS). Application à la synthèse de carboxyalkyl dipeptides.

(57) Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) par réduction de l'acide indole carboxylique - 2 ou de l'un de ses esters en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou de l'un de ses esters qu'après saponification on transforme en l'acide, l'isomère S de l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) étant obtenu par précipitation à partir du mélange des deux isomères (R) et (S), en présence de (+) α méthyl benzylamine, l'acide indoline carboxylique - 2 (S) étant à son tour soumis à hydrogénation catalytique pour donner après séparation de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) par cristallisation, l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS).

Application à la synthèse de carboxyalkyl dipeptides utilisables en thérapeutique.

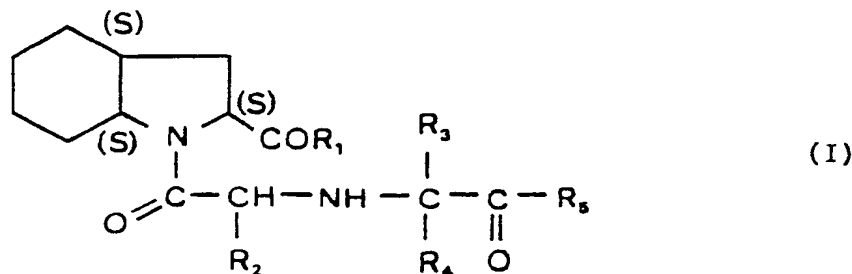
EP 0 308 339 A1

Description

PROCEDE DE SYNTHESE INDUSTRIELLE DE L'ACIDE PERHYDROINDOLE CARBOXYLIQUE - 2 (2S, 3aS, 7aS). APPLICATION A LA SYNTHESE DE CARBOXYALKYL DIPEPTIDES

La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) et son application dans la synthèse industrielle de carboxyalkyl dipeptides.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 et son application dans la synthèse de carboxyalkyl dipeptides de formule (I) :



ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :

R₁ et R₅ identiques ou différents sont hydroxy, alcoxy inférieur, alkényloxy inférieur, di-alcoylamino inférieur-alcoxy inférieur, acylamino-alcoxy inférieur, acyloxy-alcoxy inférieur, aryloxy, aryl-alcoxy inférieur, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, hydroxyamino, aryl-alcoylamino inférieur ou aryloxy substitué ou aryl-alcoxy inférieur substitué où le substituant est méthyle, halo ou méthoxy ;

R₂ est hydrogène, alcoyle inférieur, aryl-alcoyle inférieur, aminométhylphényl-alcoyle inférieur, hydroxyphényl-alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, acylamino-alcoyle inférieur, amino-alcoyle inférieur, diméthylamino-alcoyle inférieur, guanidino-alcoyle inférieur, imidazolyl-alcoyle inférieur, indolyl-alcoyle inférieur ou alcoyl inférieur-thio-alcoyle inférieur ;

R₃ est de l'hydrogène, un alcoyle de 1 à 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alcoyle inférieur substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halo, hydroxy, alcoxy inférieur, aryloxy, aryloxy substitué, hétéroaryloxy, hétéroaryloxy substitué, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, acylamino, arylamino, arylamino substitué, guanidino, imidazole, indolyle, alkylthio inférieur, arylthio, arylthio substitué, carboxy, carbamoyle, alcoxy inférieur-carbonyle, ou bien R₃ est aryle, aryle substitué, aralcoyle inférieur, aralkényle inférieur, aralcoyle inférieur substitué, aralkényle inférieur substitué, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitué, hétéroaralkényle inférieur, hétéroaralkényle inférieur substitué, aralcoyloxy, aralcoyloxy substitué, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy substitué, aralcoylthio, aralcoylthio substitué, hétéroaralcoylthio ou hétéroaralcoylthio substitué, la partie aryle ou hétéroaryle des sus-dits aryloxy, hétéroaryloxy, arylamino, arylthio, aryle, aralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy, aralcoylthio, hétéroaralcoylthio, aralcoyle inférieur, aralkényle inférieur, hétéroaralkényle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitués étant substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyle ; la partie alcoyle des sus-dits aralcoyloxy, aralcoylthio, aralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoylthio substitués étant substitués par un ou plusieurs groupes également choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyle ;

R₄ est de l'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur.

Parmi les valeurs ci-dessus mentionnées, il convient d'indiquer que le terme "acyle" inclut les radicaux - $\text{C}(=\text{O}) - \text{R}_6$

dans lesquels R₆ représente alcoyle inférieur, alkényle inférieur ou aryle.

Les termes alcoyle et alkényle inférieurs signifient tout radical hydrocarboné de 1 à 6 atomes de carbone, qu'ils soient linéaire ou ramifié tel que méthyle, éthyle, n - propyle, isopropyle, n - butyle, isobutyle, sec - butyle, tert.butyle, pentyle, vinyle, allyle etc...

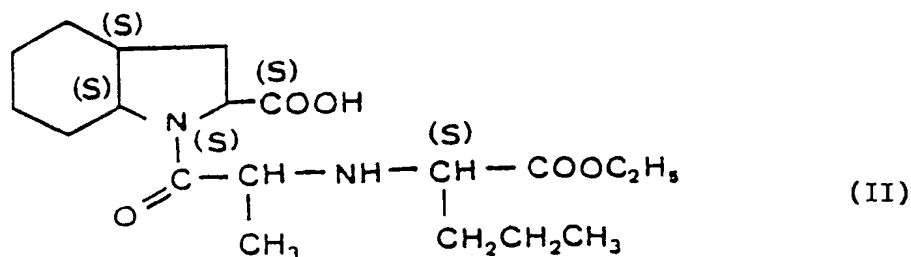
Le terme aryle signifie, sauf indication contraire, phényle ou naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupement alcoyle ou alcoyloxy inférieur tel que toluyle, xylyle etc...

Le terme hétéroaryle peut être illustré par les radicaux pyridyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, benzothiényle, benzofuryle, indolyle, thiazolyle, imidazolyle, oxazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle ainsi que l'un des précédents résultant de la substitution d'un ou plusieurs chaînons - CH - par un chaînon - N -.

Parmi les composés de formule (I) sont préférés, ceux pour lesquels :

R₁ et R₅ sont indépendamment l'un de l'autre un groupement hydroxy ou alkoxy inférieur linéaire ou ramifié, R₂ est un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement amino, R₃ est un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical cycloalcoyle ou aryle tel que phényle, et parmi ceux-ci sont préférés les groupements n - propyle, n - butyle et phényl éthyle, R₄ est un atome d'hydrogène.

Le composé de formule (I) préféré est le périndopril de formule (II) :



ou acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl - (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS),

ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptables, pour lequel le procédé de la présente invention peut être plus particulièrement appliqué.

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils exercent notamment une activité inhibitrice sur certaines enzymes, comme les carboxypolypeptidases, les enképhalinases ou la kininase II. Ils inhibent notamment la transformation du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II, responsable dans certains cas de l'hypertension artérielle, en agissant sur l'enzyme de conversion.

L'emploi en thérapeutique de ces composés permet donc de réduire ou même supprimer l'activité de ces enzymes responsables de la maladie hypertensive ou de l'insuffisance cardiaque. L'action sur la kininase II a pour résultat l'augmentation de la bradykinine circulante et également la baisse de la tension artérielle par cette voie.

Des composés de formule (I) leur préparation et leur utilisation en thérapeutique ont été décrits dans les brevets européens n° 0 049 658, n° 0 088 341 et dans les demandes de brevet européen n° 0 154 886, n° 0 046 953. Le dérivé de formule (II), sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen n° 0 049 658.

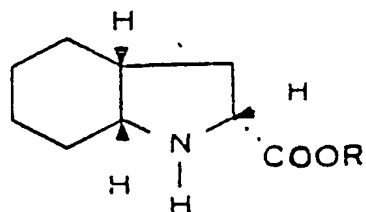
En particulier, une des matières premières utilisables pour la préparation des composés de formule (I) est l'acide perhydroindole carboxylique - 2 décrit dans la demande de brevet européen n° 0 037 231, ainsi que ses esters de formule (III) :



où R représente un groupement alcoyle inférieur, ou benzyle, ou un atome d'hydrogène.

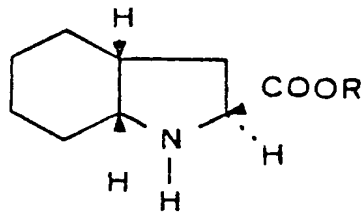
Les composés de formule (III) existent sous forme de quatre paires de racémiques :

les deux épimères cis IIIa et IIIb,
les deux épimères trans IIIc et IIId,



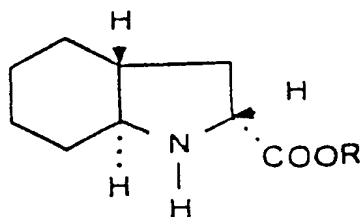
(±) IIIa
cis, endo

2S, 3aS, 7aS ou 2R, 3aR, 7aR



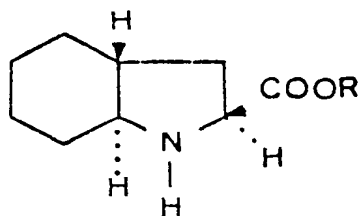
(±) IIIb
cis, exo

2S, 3aR, 7aR ou 2R, 3aS, 7aS



(±) IIIc
trans α

2S, 3aS, 7aR ou 2R, 3aR, 7aS

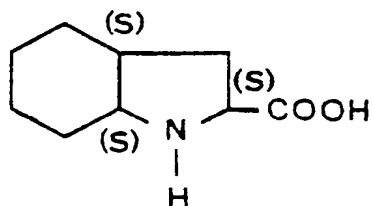


(±) IIId
trans β

2R, 3aS, 7aR ou 2S, 3aR, 7aS

La préparation de ces composés de formule (III) peut être réalisée par des techniques bien connues de l'art antérieur (EP 0 037 231, EP 0 084 164, EP 0 115 345, EP 0 173 199, EP 0 132 580).

Toutefois, l'isomère spécifiquement utilisé dans la synthèse des composés de formule (I) est l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) ainsi que ses esters de formule (IIIaS) :



(IIIaS)

Il est en effet connu (EP 37231, EP 49658, EP 88341, EP 154 886), que les composés de formule (I) dont la configuration du système bicyclique est 2S, 3aS, 7aS ont une activité nettement supérieure à celle des composés pour laquelle la configuration cis du système bicyclique est différente.

La préparation de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) peut être réalisée selon des techniques décrites dans l'art antérieur (EP 0 037 231, EP 0 115 345, EP 0 173 199, EP 0 132 580).

Certaines d'entre elles utilisent comme matière première l'acide indole carboxylique - 2, qui a l'avantage d'être une matière première facilement disponible et relativement peu onéreuse (EP 0 037 231), lequel est soumis à réduction catalytique sur charbon rhodié pour donner un mélange des deux isomères cis endo de configuration respective 2S, 3aS, 7aS et 2R, 3aR, 7aR.

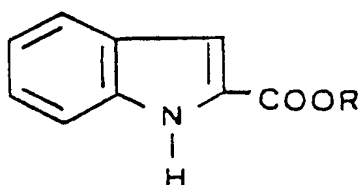
Cependant, la séparation de l'isomère 2S, 3aS, 7aS, utile dans la synthèse des carboxy alkyl dipeptides de formule (I), de l'isomère 2R, 3aR, 7aR nécessite généralement l'emploi de méthodes dont la mise en oeuvre est particulièrement laborieuse.

Ainsi, le brevet n° 0 037 231, pour réaliser cette séparation des isomères 2S, 3aS, 7aS et 2R, 3aR, 7aR (cis, endo racémique) utilise de nombreuses étapes nécessitant la synthèse du dérivé N - benzoylé, la cristallisation fractionnée du sel du diastéréoisomère avec la S α phényléthylamine, la libération des deux dérivés SSS et RRR N benzoylés, puis l'élimination du groupement benzoyle suivie d'un passage sur colonne échangeuse d'ions et d'une recristallisation.

La demande de brevet européen n° 0 115 345 pour cette même séparation, utilise plusieurs étapes nécessitant l'estérification de la fonction acide carboxylique par l'alcool benzylique, la salification de l'amino ester par la N benzyloxycarbonyl - (S) phénylalanine, la séparation par cristallisation fractionnée de l'isomère S,S,S, la libération de la fonction aminée optionnellement suivie de la libération du groupement acide carboxylique.

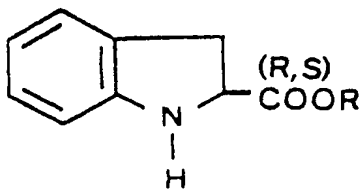
La demanderesse a présentement découvert un procédé original de synthèse de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) présentant également l'avantage d'utiliser comme matière première l'acide indole carboxylique - 2, mais qui n'offre pas l'inconvénient de cette laborieuse séparation des deux isomères 2S, 3aS, 7aS et 2R, 3aR, 7aR de l'acide perhydroindole carboxylique, puisque l'acide indole carboxylique est, dans un premier temps réduit en acide indoline carboxylique pour donner un mélange d'acide indoline carboxylique - 2 (2R) et (2S) lesquels sont aisément séparés en une seule étape par cristallisation fractionnée ; l'isomère (2S) étant ensuite soumis à hydrogénation catalytique pour conduire stéréosélectivement, après cristallisation dans un solvant polaire rigoureusement choisi, à l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS).

Plus particulièrement, la synthèse de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) découverte présentement par la demanderesse utilise comme matière première l'acide indole carboxylique - 2 ou l'un de ses esters de formule (IV) :



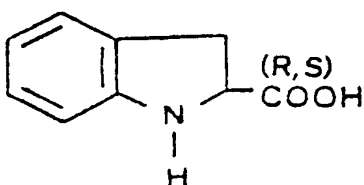
(IV)

dans lequel R représente un groupement alcoyle inférieur, ou benzyle, ou un atome d'hydrogène, lequel est soumis à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique à température ambiante en milieu d'alcool aliphatique inférieur, en acide indoline - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (V) :



(V)

dans lequel R a la même signification que dans la formule (IV),
 qui, lorsque R = H, est l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) ;
 qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline, en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) :



(VI)

constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :

- dans la configuration R (isomère R),
- dans la configuration S (isomère S),

mélange dont on isole l'isomère S par addition du-dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,

qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S),

lequel est soumis à hydrogénation catalytique, le catalyseur étant choisi parmi platine, nickel, palladium ou rhodium en mélange à un support tel que le charbon de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole carboxylique - 2 ($2S$, $3aS$, $7aS$), celui-ci étant séparé de l'isomère ($2S$, $3aR$, $7aR$) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique, par un solvant rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, dioxanne, acétate d'éthyle seul ou mélangés entre eux ou mélangés à l'eau à condition que le mélange soit monophasique.

Il est à remarquer que l'acide indoline carboxylique - 2 (R) peut être séparé de l'acide indoline carboxylique - 2 (R , S) en utilisant le même procédé que pour l'acide indoline - 2 (S) : il suffit alors d'utiliser la (-) α méthyl benzylamine.

L'invention s'étend également, aux produits originaux obtenus au cours de l'exécution de ce procédé et plus particulièrement, aux sels de l' α méthyl benzylamine avec les isomères de l'acide indoline - carboxylique - 2, et plus particulièrement avec l'acide indoline carboxylique - 2 (S).

L'exemple suivant illustre l'invention, mais ne la limite en aucune façon.

EXEMPLE : ACIDE OCTAHYDROINDOLE CARBOXYLIQUE - 2 ($2S$, $3aS$, $7aS$)

STADE A : Ethoxycarbonyl - 2 indole

Chauffer à ébullition 5 kg de carboxy - 2 indole, mis en suspension dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique durant 8 heures. Evaporer l'éthanol, puis reprendre par 40 litres d'acétate d'éthyle et laver la solution organique par une solution aqueuse de soude et sécher.

Evaporer l'acétate d'éthyle, reprendre la masse cristalline par de l'hexane. Après essorage et séchage, on obtient 5,3 kg de cristaux.

Point de fusion : 123 - 125 °C

Microanalyse :

Calculé :

C % 69,83 H % 5,86 N % 7,40

Trouvé :

C % 69,56 H % 5,74 N % 7,30

Spectrométrie dans l'infra-rouge :

2150 cm^{-1} (NH)

1680 cm^{-1} (acide carboxylique)

STADE B : Ethoxycarbonyl - 2 (R , S) indoline

Dans un réacteur mettre en suspension 10 kg d'éthoxycarbonyl - 2 indoline obtenue précédemment dans 110 litres d'éthanol chlorhydrique. Ajouter ensuite, 20 kg d'étain en grenaille. Maintenir sous agitation à température ambiante pendant 2 jours environ.

Evaporer l'éthanol, reprendre le résidu par l'eau et ajouter 110 litres de toluène. Agiter 20 minutes environ. Alcaliniser par l'ammoniaque. Décanner la phase aqueuse et l'extraire une nouvelle fois par 150 litres de toluène.

Réunir les phases toluéniques, et les laver à l'eau. Décanner les phases toluéniques, filtrer.

Eliminer l'eau par distillation de l'azéotrope eau toluène. Refroidir et faire passer un courant d'HCl gazeux anhydre.

Refroidir. Evaporer, et laver par du toluène pur.

Poids obtenu : 10,11 kg

Rendement : 84 %

5

Chromatographie sur couche mince :

Solvant :

toluène : 10

acétate d'éthyle : 5

Support : silice 60 F 254 MERCK

Révélateur : UV

Rf.: 0,55

10

STADE C : Carboxy - 2 (R, S) indoline

15

2,15 kg d'éthoxycarbonyl - 2 (R, S) indoline en solution dans l'éthanol sont saponifiées par 12,5 litres de soude N, sous agitation pendant 24 heures. Après lavage de la solution alcaline, neutraliser par l'acide chlorhydrique concentré. Après essorage, lavage, séchage, on obtient 1,57 kg de cristaux blancs du produit attendu.

20

Rendement : 86 %.

Point de fusion : 188 - 189 °C

Spectrométrie dans l'infra-rouge :

25

NH₂⁺ : 2500 - 2000 cm⁻¹

COO⁻ : 1620 cm⁻¹

STADE D : Carboxy - 2 (S) indoline

30

6,05 kg de (R, S) carboxy - 2 indoline sont ajoutés à une solution de 4,49 kg d'(+) αméthyl benzylamine dans l'éthanol anhydre. On obtient un produit précipité blanc qui, après essorage est digéré dans de l'isopropanol chauffé au reflux. Après refroidissement, on essore, lave avec un peu d'isopropanol; les cristaux blancs obtenus sont séchés : 3,68 kg.

35

Pouvoir rotatoire

$[\alpha]_{21}^D = -5,3$ ($c = 1$ % éthanol)

La (S) carboxy - 2 indoline est préparée avec un rendement quantitatif par dissolution de 1 kg du sel précédent dans 5 litres d'eau et neutralisation par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Ce précipité est essoré, lavé à l'eau et séché.

40

STADE E : Acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)

Dans une cuve, placer 25 kg d'acide indoline carboxylique - 2 (S), précédemment obtenus dans 110 litres de méthanol. Maintenir sous agitation. Dans un mélangeur, charger le catalyseur au rhodium (5 % sec).

45

Dans un hydrogénateur, mettre l'agitation en route, et charger la suspension méthanolique d'acide indoline carboxylique - 2 (S) en la faisant transiter par le mélangeur et rincer l'ensemble à l'eau. Porter à 60 °C et mettre en pression d'hydrogène.

Filtrer le catalyseur sur filtre monoplaque. Recueillir les jus hydroalcooliques dans un réacteur, et évaporer le méthanol sous vide. Après concentration, charger 300 kg environ de dioxanne. Porter à ébullition et ajouter de l'eau jusqu'à l'obtention d'une solution. Laisser refroidir. Essorer et sécher.

50

On obtient 22,3 kg de cristaux.

Rendement : 86,1 %.

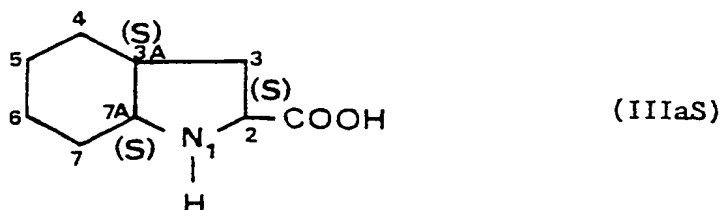
55

Revendications

1/ Procédé de préparation industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIIaS) :

60

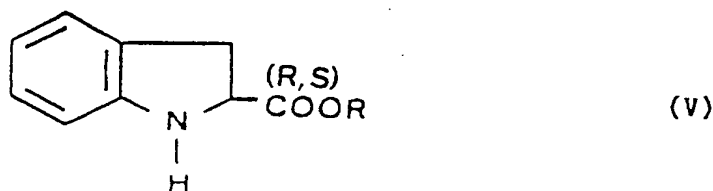
65



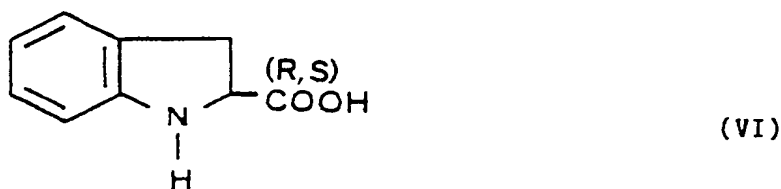
caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première l'acide indole carboxylique - 2 où l'un de ses esters de formule (IV) :



25 éventuellement salifié par un acide AH, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur, lequel est soumis à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain acide chlorhydrique, pour conduire à l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou à l'un de ses esters de formule (V) :



40 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (IV), qui, lorsque R = H, est l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) ; qui, lorsque R est différent de H est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) :



55 constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :

- dans la configuration R (isomère R),
- dans la configuration \bar{S} (isomère S),

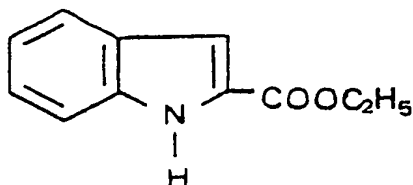
60 mélange dont on isole l'isomère S par addition du-dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir, un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine, qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique,

65 lequel est soumis à hydrogénation catalytique, le catalyseur étant choisi parmi nickel, platine, palladium,

rhodium en mélange à un support tel que le charbon de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, dioxanne, acétate d'éthyle seul ou mélangés entre eux ou mélangés à l'eau à condition que le mélange soit monophasique.

2/ Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) selon la revendication 1,

caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première l'ester éthylique de l'acide indole carboxylique - 2 de formule (IVo) :



(IVo)

lui-même obtenu par estérification par l'éthanol de l'acide indole carboxylique - 2 en présence d'un catalyseur d'estérification tel que l'acide sulfurique.

3/ Procédé de séparation utilisable industriellement de l'isomère 2S de l'acide indoline carboxylique, à partir du mélange de ses deux isomères 2S et 2R caractérisé en ce que ce mélange est additionné à une solution de (+) α-méthyl benzylamine, en milieu d'alcool aliphatique inférieur pour former un précipité de sel de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique avec la (+) α-méthyl benzylamine, lequel est cristallisé dans un solvant préférentiellement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, l'acide indoline - 2 (S) carboxylique étant libéré de son sel par simple dissolution dans l'eau, acidification de la solution obtenue et filtration.

4/ Procédé de séparation utilisable industriellement de l'isomère 2R de l'acide indoline carboxylique, à partir du mélange de ses deux isomères 2R et 2S, caractérisé en ce que le mélange est additionné à une solution de (-) α-méthyl benzylamine, en milieu d'alcool aliphatique inférieur pour former un précipité de sel de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique avec la (-) α-méthyl benzylamine, lequel est cristallisé dans un solvant préférentiellement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, l'acide indoline - 2 (R) carboxylique étant libéré de son sel par simple dissolution dans l'eau, acidification de la solution obtenue et filtration.

5/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la précipitation de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) par la (+) α-méthyl benzylamine s'effectue dans l'éthanol.

6/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique ou de l'un de ses esters de formule (VI), éventuellement salifiés, en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) s'effectue par le couple étain-acide chlorhydrique en milieu d'alcool aliphatique inférieur, et à température ambiante.

7/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, 5 et 6, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) en acide perhydroindole carboxylique - 2 s'effectue en utilisant comme catalyseur le rhodium sur charbon.

8/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 5, 6 et 7 caractérisé en ce que la recristallisation ayant pour but d'isoler l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction catalytique de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) s'effectue en utilisant comme solvant le mélange dioxanne - eau.

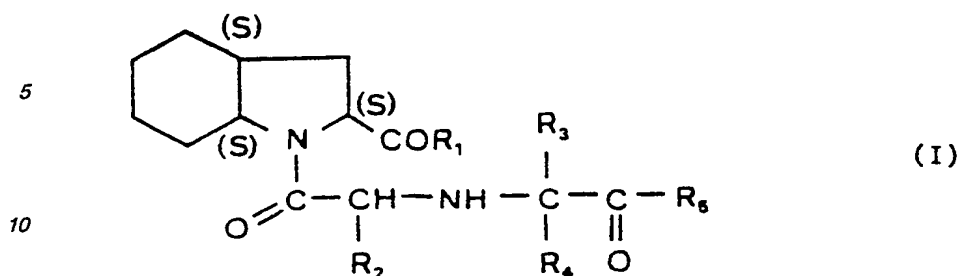
9/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la cristallisation du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α-méthyl benzylamine est effectuée dans l'isopropanol.

10/ Sels de l'α-méthyl benzylamine avec l'acide indoline carboxylique - 2 (S).

11/ Sel de la (+) α-méthyl benzylamine avec l'acide indoline carboxylique - 2 (S).

12/ Sel de la (-) α-méthyl benzylamine avec l'acide indoline carboxylique - 2 (R).

13/ Utilisation de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 5 à 9 pour la préparation de carboxyalkyl dipeptides de formule (I) :



15 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :

R₁ et R₅ identiques ou différents sont hydroxy, alcoxy inférieur, alkényloxy inférieur, di-alcoylamino inférieur, alcoxy inférieur, acylamino-alcoxy inférieur, acyloxy-alcoxy inférieur, aryloxy, aryl-alcoxy inférieur, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, hydroxyamino, aryl-alcoylamino inférieur ou aryloxy substitué ou aryl-alcoxy inférieur substitué où le substituant est méthyle, halo ou méthoxy ;

R₂ est hydrogène, alcoyle inférieur, aryl-alcoyle inférieur, aminométhylphényl-alcoyle inférieur, hydroxyphényl-alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, acylamino-alcoyle inférieur, amino-alcoyle inférieur, diméthylamino-alcoyle inférieur, guanidino-alcoyle inférieur, imidazolyl-alcoyle inférieur, indolyl-alcoyle inférieur ou alcoyl inférieur-thio-alcoyle inférieur ;

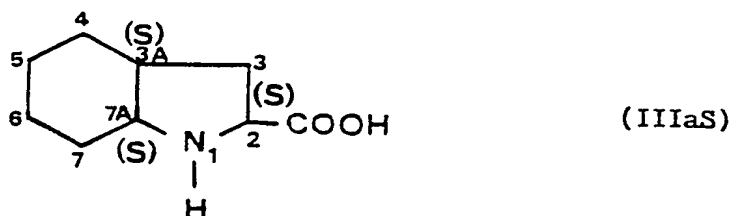
R₃ est de l'hydrogène, un alcoyle de 1 à 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alcoyle inférieur substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halo, hydroxy, alcoxy inférieur, aryloxy, aryloxy substitué, hétéroaryloxy, hétéroaryloxy substitué, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, acylamino, arylamino, arylamino substitué, guanidino, imidazole, indolyle, alkylthio inférieur, arylthio, arylthio substitué, carboxy, carbamoyl, alcoxy inférieur-carbonyl, ou bien R₃ est aryle, aryle substitué, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, aralcoyle inférieur substitué, aralkényl inférieur substitué, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitué, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur substitué, aralcoyloxy, aralcoyloxy substitué, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy substitué, aralcoylthio, aralcoylthio substitué, hétéroaralcoylthio ou hétéroaralcoylthio substitué, la partie aryle ou hétéroaryle des sus-dits aryloxy, hétéroaryloxy, arylamino, arylthio, aryle, aralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy, aralcoylthio, hétéroaralcoylthio, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyl ; la partie alcoyle des sus-dits aralcoyloxy, aralcoylthio, aralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoylthio substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes également choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyl ;

R₄ est de l'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur.

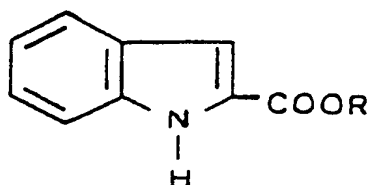
14/ Utilisation selon la revendication 13 de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) pour la préparation industrielle de l'acide [(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino (S)] - 2 propionyl - (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 - (2S, 3aS, 7aS) de son sel de tert.butylamine.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

1/ Procédé de préparation industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIIaS) :



caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première l'acide indole carboxylique - 2 où l'un de ses esters de formule (IV) :



(IV)

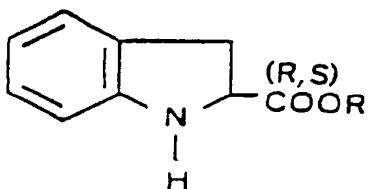
5

éventuellement salifié par un acide AH, .

10

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur, lequel est soumis à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain acide chlorhydrique, pour conduire à l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou à l'un de ses esters de formule (V) :

15



(V)

20

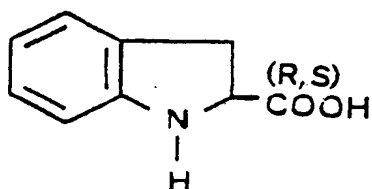
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (IV),

25

qui, lorsque R = H, est l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) ;

qui, lorsque R est différent de H est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) :

30



(VI)

35

constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :

40

- dans la configuration R (isomère R),

- dans la configuration \bar{S} (isomère S),

mélange dont on isole l'isomère S par addition du-dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir,

45

un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine,

qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique,

50

lequel est soumis à hydrogénation catalytique, le catalyseur étant choisi parmi nickel, platine, palladium, rhodium en mélange à un support tel que le charbon de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, dioxanne, acétate d'éthyle seul ou mélangés entre eux ou mélangés à l'eau à condition que le mélange soit monophasique.

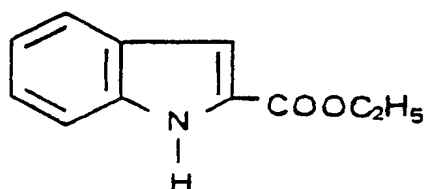
55

2/ Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) selon la revendication 1,

caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première l'ester éthylique de l'acide indole carboxylique - 2 de formule (IVo) :

60

65



(IVo)

lui-même obtenu par estérification par l'éthanol de l'acide indole carboxylique - 2 en présence d'un catalyseur d'estérification tel que l'acide sulfurique.

3/ Procédé de séparation utilisable industriellement de l'isomère 2S de l'acide indoline carboxylique, à partir du mélange de ses deux isomères 2S et 2R caractérisé en ce que ce mélange est additionné à une solution de (+) α-méthyl benzylamine, en milieu d'alcool aliphatique inférieur pour former un précipité de sel de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique avec la (+) α-méthyl benzylamine, lequel est cristallisé dans un solvant préférentiellement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, l'acide indoline - 2 (S) carboxylique étant libéré de son sel par simple dissolution dans l'eau, acidification de la solution obtenue et filtration.

4/ Procédé de séparation utilisable industriellement de l'isomère 2R de l'acide indoline carboxylique, à partir du mélange de ses deux isomères 2R et 2S, caractérisé en ce que le mélange est additionné à une solution de (-) α-méthyl benzylamine, en milieu d'alcool aliphatique inférieur pour former un précipité de sel de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique avec la (-) α-méthyl benzylamine, lequel est cristallisé dans un solvant préférentiellement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, l'acide indoline - 2 (R) carboxylique étant libéré de son sel par simple dissolution dans l'eau, acidification de la solution obtenue et filtration.

5/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la précipitation de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) par la (+) α-méthyl benzylamine s'effectue dans l'éthanol.

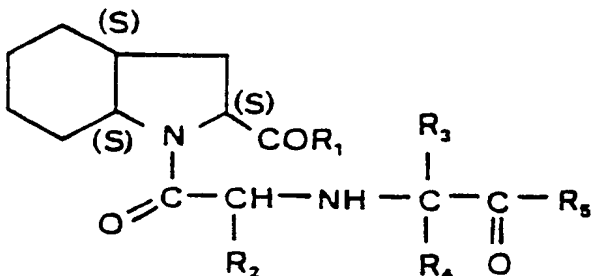
6/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique ou de l'un de ses esters de formule (VI), éventuellement salifiés, en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) s'effectue par le couple étain acide chlorhydrique en milieu d'alcool aliphatique inférieur, et à température ambiante.

7/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, 5 et 6, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) en acide perhydroindole carboxylique - 2 s'effectue en utilisant comme catalyseur le rhodium sur charbon.

8/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 5, 6 et 7 caractérisé en ce que la recristallisation ayant pour but d'isoler l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction catalytique de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) s'effectue en utilisant comme solvant le mélange dioxanne - eau.

9/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la cristallisation du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α-méthyl benzylamine est effectuée dans l'isopropanol.

10/ Utilisation de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 5 à 9 pour la préparation de carboxyalkyl dipeptides de formule (I) :



(I)

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :

R₁ et R₅ identiques ou différents sont hydroxy, alcoxy inférieur, alkényloxy inférieur, di-alcoylamino inférieur-alcoxy inférieur, acylamino-alcoxy inférieur, acyloxy-alcoxy inférieur, aryloxy, aryl-alcoxy inférieur, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, hydroxyamino, aryl-alcoylamino inférieur ou aryloxy substitué ou aryl-alcoxy inférieur substitué où le substituant est méthyle, halo ou méthoxy ;

R₂ est hydrogène, alcoyle inférieure, aryl-alcoyle inférieure, aminométhylphényl-alcoyle inférieure,

hydroxyphényl-alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, acylamino-alcoyle inférieur, amino-alcoyle inférieur, diméthylamino-alcoyle inférieur, guanidino-alcoyle inférieur, imidazolyl-alcoyle inférieur, indolyl-alcoyle inférieur ou alcoyl inférieur-thio-alcoyle inférieur ;

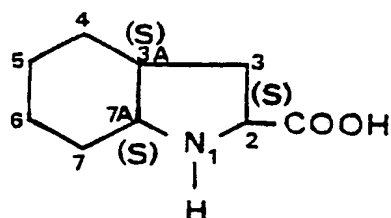
R₃ est de l'hydrogène, un alcoyle de 1 à 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alcoyle inférieur substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halo, hydroxy, alcoxy inférieur, aryloxy, aryloxy substitué, hétéroaryloxy, hétéroaryloxy substitué, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, acylamino, arylamino, arylamino substitué, guanidino, imidazolyle, indolyle, alkylthio inférieur, arylthio, arylthio substitué, carboxy, carbamoyle, alcoxy inférieur-carbonyle, ou bien R₃ est aryle, aryle substitué, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, aralcoyle inférieur substitué, aralkényl inférieur substitué, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitué, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur substitué, aralcoyloxy, aralcoyloxy substitué, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy substitué, aralcoylthio, aralcoylthio substitué, hétéroaralcoylthio ou hétéroaralcoylthio substitué, la partie aryle ou hétéroaryle des sus-dits aryloxy, hétéroaryloxy, arylamino, arylthio, aryle, aralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy, aralcoylthio, hétéroaralcoylthio, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyle ; la partie alcoyle des sus-dits aralcoyloxy, aralcoylthio, aralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoylthio substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes également choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyle ;

R₄ est de l'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur.

11/ Utilisation selon la revendication 10 de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) pour la préparation industrielle de l'acide {[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino (S)] - 2 propionyl - (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 - (2S, 3aS, 7aS) de son sel de tert.butylamine.

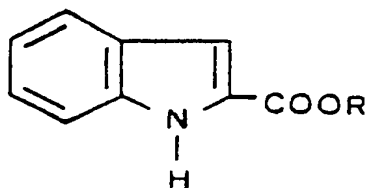
Revendications pour l'Etat contractant suivant : Es

1/ Procédé de préparation industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIIaS) :



(IIIaS)

caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première l'acide indole carboxylique - 2 où l'un de ses esters de formule (IV) :

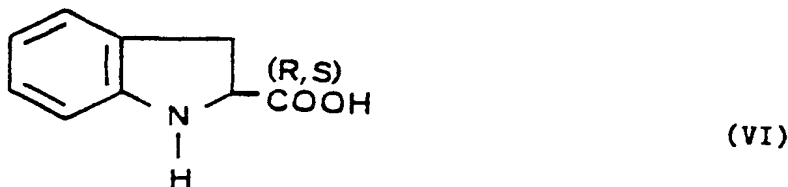


(IV)

éventuellement salifié par un acide AH, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur, lequel est soumis à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain acide chlorhydrique, pour conduire à l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou à l'un de ses esters de formule (V) :



10 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (IV),
 qui, lorsque R = H, est l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) de formule (VI) ;
 qui, lorsque R est différent de H est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2
 (R, S) de formule (VI) :

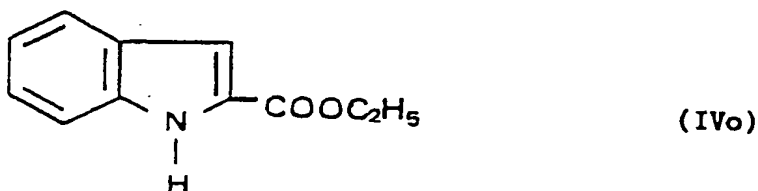


25 constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :

- dans la configuration R (isomère R),
- dans la configuration \bar{S} (isomère S),

30 mélange dont on isole l'isomère S par addition du-dit mélange à une solution de (+) α méthyl
 benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir,
 un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine,
 qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la
 35 libération de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique,
 lequel est soumis à hydrogénation catalytique, le catalyseur étant choisi parmi nickel, platine, palladium,
 rhodium en mélange à un support tel que le charbon de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal
 d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), celui ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR)
 40 obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire soigneusement choisi
 parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, dioxanne, acétate d'éthyle seul ou mélangés entre eux ou
 mélangés à l'eau à condition que le mélange soit monophasique.

2/ Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) selon la
 revendication 1,
 45 caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première l'ester éthylique de l'acide indole
 carboxylique - 2 de formule (IVo) :



55 lui-même obtenu par estérification par l'éthanol de l'acide indole carboxylique - 2 en présence d'un
 catalyseur d'estérification tel que l'acide sulfurique.

3/ Procédé de séparation utilisable industriellement de l'isomère 2S de l'acide indoline carboxylique, à
 60 partir du mélange de ses deux isomères 2S et 2R caractérisé en ce que ce mélange est additionné à une
 solution de (+) α méthyl benzylamine, en milieu d'alcool aliphatique inférieur pour former un précipité de
 sel de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique avec la (+) α méthyl benzylamine,
 lequel est cristallisé dans un solvant préférentiellement choisi parmi alcool aliphatique inférieur,
 l'acide indoline - 2 (S) carboxylique étant libéré de son sel par simple dissolution dans l'eau, acidification
 65 de la solution obtenue et filtration.

4/ Procédé de séparation utilisable industriellement de l'isomère 2R de l'acide indoline carboxylique, à

partir du mélange de ses deux isomères 2R et 2S, caractérisé en ce que le mélange est additionné à une solution de (-) α méthyl benzylamine, en milieu d'alcool aliphatique inférieur pour former un précipité de sel de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique avec la (-) α méthyl benzylamine, lequel est cristallisé dans un solvant préférentiellement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, l'acide indoline - 2 (R) carboxylique étant libéré de son sel par simple dissolution dans l'eau, acidification de la solution obtenue et filtration.

5/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la précipitation de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) par la (+) α méthyl benzylamine s'effectue dans l'éthanol.

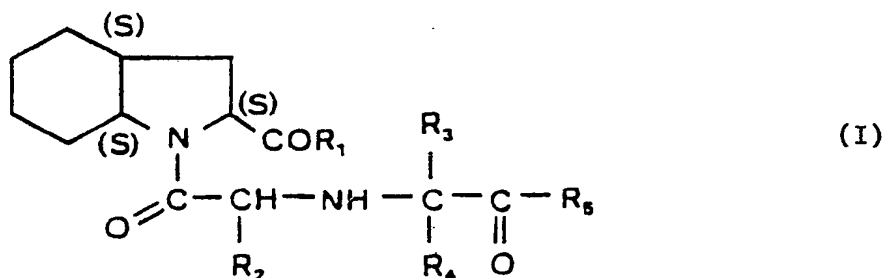
6/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique ou de l'un de ses esters de formule (VI), éventuellement salifiés, en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) s'effectue par le couple étain acide chlorhydrique en milieu d'alcool aliphatique inférieur, et à température ambiante.

7/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, 5 et 6, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) en acide perhydroindole carboxylique - 2 s'effectue en utilisant comme catalyseur le rhodium sur charbon.

8/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 5, 6 et 7 caractérisé en ce que la recristallisation ayant pour but d'isoler l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction catalytique de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) s'effectue en utilisant comme solvant le mélange dioxane - eau.

9/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la cristallisation du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine est effectuée dans l'isopropanol.

10/ Utilisation de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 5 à 9 pour la préparation de carboxyalkyl dipeptides de formule (I) :



ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :

R₁ et R₅ identiques ou différents sont hydroxy, alcoxy inférieur, alkényloxy inférieur, di-alcoylamino inférieur-alcoxy inférieur, acylamino-alcoxy inférieur, acyloxy-alcoxy inférieur, aryloxy, aryl-alcoxy inférieur, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, hydroxyamino, aryl-alcoylamino inférieur ou aryloxy substitué ou aryl-alcoxy inférieur substitué où le substituant est méthyle, halo ou méthoxy ;

R₂ est hydrogène, alcoyle inférieure, aryl-alcoyle inférieur, aminométhylphényl-alcoyle inférieur, hydroxyphényl-alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, acylamino-alcoyle inférieur, amino-alcoyle inférieur, diméthylamino-alcoyle inférieur, guanidino-alcoyle inférieur, imidazolyl-alcoyle inférieur, indolyl-alcoyle inférieur ou alcoyl inférieur-thio-alcoyle inférieur ;

R₃ est de l'hydrogène, un alcoyle de 1 à 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un alcoyle inférieur substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halo, hydroxy, alcoxy inférieur, aryloxy, aryloxy substitué, hétéroaryloxy, hétéroaryloxy substitué, amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur, acylamino, arylamino, arylamino substitué, guanidino, imidazolyle, indolyte, alkylthio inférieur, arylthio, arylthio substitué, carboxy, carbamoyle, alcoxy inférieur-carbonyle, ou bien R₃ est aryle, aryle substitué, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, aralcoyle inférieur substitué, aralkényl inférieur substitué, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitué, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur substitué, aralcoyloxy, aralcoyloxy substitué, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy substitué, aralcoylthio, aralcoylthio substitué, hétéroaralcoylthio ou hétéroaralcoylthio substitué, la partie aryle ou hétéroaryle des sus-dits aryloxy, hétéroaryloxy, arylamino, arylthio, aryle, aralcoyloxy, hétéroaralcoyloxy, aralcoylthio, hétéroaralcoylthio, aralcoyle inférieur, aralkényl inférieur, hétéroaralkényl inférieur, hétéroaralcoyle inférieur substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyle ; la partie alcoyle des sus-dits aralcoyloxy, aralcoylthio, aralcoyle inférieur, hétéroaralcoyle inférieur, hétéroaralcoyloxy, hétéroaralcoylthio substitués étant substituée par un ou plusieurs groupes également choisis parmi halo, alcoyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, amino, acylamino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur amino, carboxyle, cyano ou sulfamoyle ;



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
D,A	EP-A-0 049 658 (SCIENCE UNION ET CIE.) * En entier * ---	1-14	C 07 D 209/42 C 07 K 5/06
D,A	EP-A-0 115 345 (HOECHST AG) * En entier * ---	1-14	
D,A	EP-A-0 132 580 (HOECHST AG) * En entier * ---	1-14	
D,A	EP-A-0 037 231 (WARNER-LAMBERT CO.) * Page 31, ligne 8 - page 32, ligne 18; revendication 4 * ---	1-12	
A	EP-A-0 093 084 (CIBA-GEIGY AG) * Page 8, ligne 3 - page 10, ligne 6 * ---	14	
D,A	EP-A-0 154 886 (HOECHST AG) * Page 1, ligne 7 - page 2, ligne 26 * ---	14	
A	EP-A-0 031 741 (SCIENCE UNION ET CIE. SFRM) * Page 1, ligne 1 - page 4, ligne 14; revendications 1-8 * ---	14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
D,A	EP-A-0 079 022 (HOECHST AG) * Page 1, ligne 1 - page 7, ligne 8 * ---	1-14	C 07 D 209/00 C 07 K 5/06
D,A	EP-A-0 046 953 (HOECHST AG) * Page 4; page 10, revendications 1-7; résumé * -----	1-14	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 07-11-1988	Examineur MAISONNEUVE J.A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	